

Ópíóíðaeitrun í kjölfar vórikónazólmeðferðar

Arnar Bragi Ingason kandídat¹

Magnús Karl Magnússon lækni¹

Gunnar Bjarni Ragnarsson lækni²

¹ Læknadeild Háskóla Íslands, ² Lyflækningar krabbameina, Landspítala.

Fyrirspurnir: Magnús Karl Magnússon, magnuskm@hi.is

Inngangur

Lyfjambrot fara að mestu fram í lifur en einnig í minna magni í nýrum og lungum. Almennt eru lyf brotin niður í tveimur skrefum. Í fyrra skrefinu er lyfið gert vatnsleysanlegra, oft með myndun hydroxýlhóps. Í seinni fasanum er síðan vatnsleysanlegri sameind bætt á hydroxýlhópin. Fyrri skrefið er hraðatakmarkandi og er oftast hvatað af *cytochrome P450* (CYP) ensínum. Í mannum hafa fundist 57 gen sem tjá fyrir CYP-ensínum, þar af eru tólf sem tilheyra CYP-genafjölskyldu 1, 2 og 3 og sjá um lyfjambrot.¹

Töluverður einstaklingsbreytileiki er á virkni einstakra CYP-ensíma. Stór hluti þessa breytileika útskýrist af erfðafjölbreytileika (*polymorphism*).¹ Milliverkanir lyfja geta einnig valdið umtalsverðum breytileika í umbrotshraða lyfja í CYP-ensímkerfinu. Samkeppnishindun getur orðið ef tvö lyf keppa um bindiset á sama niðurbrotsensíminu og valdið því að blóðstyrkur lyfjanna eykst. Auk þess geta lyf ýmist örvað eða hamlað tjáningu CYP-ensíma með tilheyrandi breytingu á blóðstyrk lyfja. Þá geta lyf ýmist aukið eða skert frásog, dreifingu, prótínbindingu og útskilnað annarra lyfja. Milliverkanir lyfja geta þannig valdið því að blóðstyrkur og virkni lyfja er allt annar en meðferðaraðili gerði ráð fyrir við lyfjagjöf. Fjölyfjameðferð (*polypharmacy*) er vaxandi vandamál, einkum hjá öldruðum og langveikum sjúklingum.² Mikilvægt er að hafa milliverkanir lyfja í huga við meðhöndlun slíkra sjúklinga.

Tilfelli

67 ára gömul kona, áður greind með stig IIIA flöguþekjukrabbamein í lungum, lagðist inn á krabbameinsdeild vegna vaxandi mæði, slappleika og nýtilkominna ofskynjana og rugls. Hún hafði klárað geisla- og lyfjameðferð fimm mánuðum fyrir núverandi komu. Í kjölfar meðferðar fékk hún geislalungnabólgu (*radiation pneumonitis*) og Guillain-Barré heilkenni og hafði nýlega útskrifast af endurhæfingardeild taugalækninga. Hún var á langverkandi oxýkódon, 20 mg tvisvar á dag, vegna langvarandi verkja í brjóst-kassa. Auk þess tók sjúklingur omeprazol, clópidógrél, metóprólól, doxýcýclín, amitryptilín og acetýlcýstein. Þeim lyfjagjöfum var haldið óbreyttum út legu. Aspergillus hafði áður ræktast úr

ÁGRIP

67 ára gömul kona, sem tók langverkandi ópíóíðalyf (oxýkódon) vegna langvarandi brjóstverkja, varð fyrir bráðri ópíóíðaeitrun eftir að hafin var meðferð með vórikónazóli. Vórikónazól er sveppalyf sem getur bælt virkni CYP3A4 sem er niðurbrotsensím í lifur og gegnir lykilhlutverki í umbroti ýmissa lyfja. Í þessu tilfelli jókst sermisstyrkur oxýkódon sem olli alvarlegri ópíóíðaeitrun.

<https://doi.org/10.17992/ibl.2019.0708.242>

hráka. Á tölvusneiðmynd sáust breytingar í heila sem gátu samrýmst heilameinvörpum en ekki var hægt að útiloka Aspergillus-sýkingu. Meðferð með vórikónazóli í æð, 300 mg tvisvar á dag, var því hafin.

Tveimur dögum síðar var sjúklingur sjáanlega sljórri, svaf mikið og var þvoglumælt. Síðar um daginn versnaði sjúklingi mikið, ekki tókst að vekja hana, hún svaraði hvorki áreiti né sársauka og öndunartíðni og blóðþrýstingur voru lækkuð. Sjúklingur svaraði naloxóngjöf mjög vel og var naloxóndreypi sett upp í kjölfarið. Í framhaldinu var skipt yfir í morfíntöflur og var ástand sjúklings stöðugt næstu daga.

Umræða

Morfín og önnur ópíóíð-lyf eru verkjastillandi og miðla áhrifum gegnum svokallaða ópíóíð-viðtaka. Fjórar tegundir ópíóíð-viðtaka eru þekktar: μ , κ , δ og ORL-1.³ Þeir eru allir G-prótín-tengdir viðtakar af undirgerðinni G_i/G_o og virkja því allir sömu innanfrumuboðleiðina. Ópíóíðar hafa mismikla sækni og sértækni í þessa viðtaka og geta ýmist verið örvi (*agonist*), hlutörvi (*partial agonist*) eða bælir (*antagonist*). Þannig er morfín til dæmis hlutörvi á μ -viðtaka.⁴

Helstu einkenni ópíóíðaeitrunar eru öndunarbæling, skert meðvitund og mjög þröng sjáöldur (*pin-point pupils*). Þessi einkenni þurfa ekki öll að vera til staðar en hins vegar er öndunarbæling skilyrði fyrir greiningu á ópíóíðaeitrun.⁵ Öndunarbæling verður vegna virkunar á μ -viðtökum sem bæla svörun öndunarmiðstöðvar, í mænukylfu og brú, við hækkuðum hlutþrýstingi koldíoxíðs (PCO_2).⁶ Þrenging sjáaldra er talin verða vegna sekerfisboða (*parasympathetic output*) frá Edinger-Westphalen kjarna.⁷ Ferill meðvitundarskerðingar er ekki að fullu ljós en virðist að minnsta kosti að hluta til skýrast af bælingu á hypocretín-taugungum í undirstúku gegnum virkjun μ -viðtaka en hypocretín gegnir lykilhlutverki í miðlun árvekni og einbeitingar.⁸

Lifrarskemmdir geta orðið, til dæmis vegna súrefnisskorts. Langvarandi hreyfingarleysi vegna meðvitundarleysis getur valdið rákvöðvasundrun (*rhabdomyolysis*) og rýmisheilkenni (*compartment syndrome*). Nýrnaskemmdir geta einnig fylgt, ýmist

vegna súrefnisskorts eða myóglóbínupppsöfnunar í kjölfar vöðva- niðurbrots. Þá er einnig þekkt að ópíóíðeitranir valdi skertum iðrahreyfingum (*peristalsis*), ofkælingu, bælingu á hóstaviðbragði, ógleði og uppköstum.⁵

Helstu mismunagreiningar ópíóíðaeitrunar eru ofskömmtun á geðrofs- og flogaveikilyfjum, etanóli og öðrum sefandi lyfjum. Þessi lyf geta valdið þröngum sjáöldrum og skertri meðvitund en öndunarbæling er hins vegar almennt ekki til staðar.⁵ Meðferð er gjöf naloxóns í æð en það er ópíóíðabæling og verkar nær samtundis. Naloxón er skammverkandi og hefur mun lægri helm- ingunartíma en flestir ópíóíðar, því þarf að gefa lyfið á minnst 2-4 klst fresti til að viðhalda áhrifum lyfsins. Í ofangreindu tilfelli fékk sjúklingurinn sídreypi eftir upphaflega inndælingu. Vegna fljótrar verkunar er naloxón einnig notað til greiningar á ópíóíðaeitrun. Einnig er hægt að nota naltrexón sem er einnig ópíóíðabæ- lingir en hefur talsvert lengri helmingsunartíma eða um 10 klst.

Vórikónazól er sveppalyf frá azól-lyfjafjölskyldunni. Azól-lyf hindra 14 α -demetylasi en það er ensím sem umbreytir lanosteróli í ergosteról. Ergosteról er helsta sterasameind í frumuhimnu sveppa og veldur skortur á henni auknu gegndræpi frumuhimunnar sem truflar starfsemi og frumuskiptingu sveppa. 14 α -demetylasi er náskyldur CYP3A4-ensími manna og því er helsta aukaverkun lyfjanna truflun á umbroti annarra lyfja vegna samhliða bælingar á CYP3A4-virkni í lifur. CYP3A4 umbrýtur fjölda lyfja, m.a. sum ópíóíð-lyf, eins og oxýkódon.

Áhrifum vórikónazól á sermistyrk oxýkódon hefur verið vel lýst. Rannsókn á 12 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að sam- hliða gjöf vórikónazólis jók hámarkssemmistyrk lyfsins (*peak plasma concentration*) um 70% samanborið við lyfleysuhóp. Að sama skapi jókst flatarmál undir blóðþéttiferli (*area under curve*) meira en þrefalt.⁹ Þá sýndi sjúkratilfellaröð að sex af níu sjúklingum sem tóku samhliða oxýkódon og vórikónazól fengu dæmigerðar auka- verkanir ópíóíðlyfja, þ.e. meðvitundarskerðingu, öndunarbælingu og/eða ógleði.¹⁰ Fyrir utan ofangreinda tilfellaröð hefur aðeins einu öðru sjúkratilfelli um milliverkun oxýkódon og vórikónazól

verið lýst.¹¹ Samhliða vórikónazól og oxýkódon-meðferð leiddi í því tilviki til skertrar meðvitundar, óráðs og vöðvakippa og gengu einkenni til baka eftir að oxýkódoni var skipt yfir í morfín. Aðeins tveimur tilfellum ópíóíðaeitrunar í kjölfar samhliða lyfjagjafar þessara lyfja hefur áður verið lýst.^{10,11}

Oxýkódon er fyrst og fremst niðurbrotið af CYP3A4 með N-metyleringu í noroxýkódon og noroxýmorfón og í minna mæli af CYP2D6 með O-metyleringu í oxýmorfón.¹² Þessar afleiður eru síðan umbrotnar frekar með viðbót glúkúronýlhóps gegnum uríd- índífosfatglúkúronósýltransferasa-2B7 (UGT2B7).¹³ Þó oxýmor- fón og noroxýmorfón séu einnig virkar morfínafleiður hafa þær takmarkað gegndræpi gegnum blóð-heilaþröskuldinn.¹² Virkni oxýkódon útskýrist því fyrst og fremst af sermistyrk úmbrotna lyfsins (*parent drug*).¹² Öfugt við oxýkódon er morfín óvirkjað beint gegnum UGT2B7.¹³ Morfín hefur því fáar milliverkanir við önnur lyf.¹³ Þó ber að nefna að samhliða notkun áfengis, andhistamína og benzodíazepína hefur samlegðaráhrif á slævandi virkni allra ópíóíða. Í ofangreindu tilviki fékk sjúklingur alvarlega ópíóíða- eitrun í kjölfar vórikónazólinngjafar sem útskýrist af bælingu á CYP3A4-ensíminu með samhliða aukningu á styrk oxýkódon í blóði. Í kjölfarið var skipt yfir í morfín sem er umbrotið óháð CYP- ensímkerfinu og hefur því ekki milliverkun við vórikónazól.¹³ Sjúklingur hafði auk þess tekið omeprazol í legu sem einnig getur bælt CYP3A4-ensímið. Lyfjaskammti þess var hins vegar haldið óbreyttum frá því fyrir legu og því ólíklegt að lyfið hafi haft veru- leg áhrif á skyndilega aukningu á sermistyrk oxýkódon.

Ópíóíðar eru ein mest notuðu verkjalyf á Íslandi, einkum hjá langveikum sjúklingum. Inntaka fjölda lyfja er jafnan sammerkt með langveikum sjúklingum. Þetta flækir oft sjúkdómsmyndina þar sem milliverkanir lyfja geta ýmist örvað eða bælt umbrot, útskilnað og prótínbindingu lyfja. Sermistyrkur lyfja er því oft annar en gert er ráð fyrir miðað við gefna lyfjaskammta. Mikil- vægt er að hafa þetta í huga við val á ópíóíðaverkjalyfjum enda geta skyndilegar breytingar á lyfjastyrk í blóði haft umtalsverðar klínískar afleiðingar.

Heimildir

- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138: 103-41.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert opinion on drug safety* 2014; 13: 57-65.
- Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 953-90.
- Kelly E. Efficacy and ligand bias at the mu-opioid receptor. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 1430-46.
- Boyer EW. Management of Opioid Analgesic Overdose. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 146-55.
- Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 164: 160-7.
- Murray RB, Adler MW, Korczyn AD. The pupillary effects of opioids. *Life Sci* 1983; 33: 495-509.
- Li Y, van den Pol AN. Mu-opioid receptor-mediated depression of the hypothalamic hypocretin/orexin arousal system. *J Neurosci* 2008; 28: 2814-9.
- Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, et al. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 263-71.
- Watanabe M, Homma M, Momo K, Okoshi Y, Wada T, Hara A, et al. Effects of voriconazole co-administration on oxycodone-induced adverse events: a case in the retrospective survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 859-61.
- Alghothani L, Gustin J. Oxycodone-induced neurotoxicity secondary to concurrent voriconazole use in a patient with cancer. *Journal of opioid management* 2017; 13: 141-2.
- Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-79.
- Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 613-24.

Barst til blaðsins 20. febrúar, samþykkt til birtingar 15. apríl 2019.

ENGLISH SUMMARY

Opioid overdose following voriconazole treatment – case report

Arnar Bragi Ingason¹
Magnús Karl Magnússon¹
Gunnar Bjarni Ragnarsson²

67-year-old female who was taking oxycodone due to chronic chest pain suffered from opioid overdose after starting treatment with voriconazole. Voriconazole is an antifungal that inhibits

CYP3A4 activity in the liver. In the case reported herein, this led to higher plasma concentration of oxycodone which caused severe opioid overdose.

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ² Department of Medical Oncology, Landspítali University Hospital

Keywords: Drug interactions, oxycodone, voriconazole, adverse effects, opioid, cytochrome P450.

Correspondence: Magnús Karl Magnússon, magnuskm@hi.is